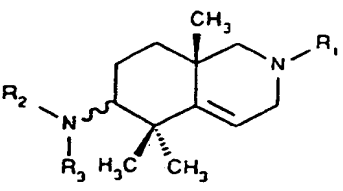




DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁵ : C07D 217/04, 405/06, 217/02 A61K 31/47	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 94/10150 (43) Date de publication internationale: 11 mai 1994 (11.05.94)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR93/01022 (22) Date de dépôt international: 18 octobre 1993 (18.10.93) (30) Données relatives à la priorité: 92/12865 28 octobre 1992 (28.10.92) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): FOURNIER INDUSTRIE ET SANTÉ [FR/FR]; 38, avenue Hoche, F-75008 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement) : BINET, Jean [FR/FR]; 13, rue du Faubourg-S.-Nicolas, F-21121 Fontaine-les-Dijon (FR). SAMRETH, Soth [FR/FR]; 2, rue de la 2ème-Escadre, F-21600 Longvic (FR). DE FORNEL, Daniel [FR/FR]; 16, rue Recteur-Marcel-Bouch, F-21000 Dijon (FR). BOUCHER, Thierry [FR/FR]; 15-17, rue de la Charmette, F-21000 Dijon (FR). RENAUT, Patrice [FR/FR]; Route Changey, F-21121 Hauteville-les-Dijon (FR).		(74) Mandataire: CLISCI, Serge; S.A. Fédit-Loriot & Autres, 38, avenue Hoche, F-75008 Paris (FR). (81) Etats désignés: CA, JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(54) Title: 1,2,3,5,6,7,8,8a-OCTAHYDRO-5,5,8a-TRIMETHYL-(8aβ)-6-ISOQUINOLINEAMINE DERIVATIVES, PREPARATION METHOD THEREFOR AND THERAPEUTICAL USE THEREOF (54) Titre: DERIVES DE 1,2,3,5,6,7,8,8a-OCTAHYDRO-5,5,8a-TRIMETHYL-(8aβ)-6-ISOQUINOLINEAMINE, LEUR PROCÉDE DE PREPARATION ET LEUR UTILISATION EN THERAPEUTIQUE <div style="text-align: center; margin: 20px 0;">  </div> (57) Abstract <p>1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-5,5,8a-trimethyl-(8aβ)-isoquinolineamines of formula (I), wherein groups R¹-R³ are as defined in the description, a method for preparing same, and therapeutic uses thereof as agents for inhibiting the biosynthesis of cholesterol, particularly epoxysqualene cyclase, which are useful as cholesterol and lipid lowering drugs, antiatheromatic and antifungal agents.</p> (57) Abrégé <p>La présente invention concerne les 1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-5,5,8a-triméthyl-(8aβ)-6-isoquinolineamine, de formule (I) (où les groupes R¹ à R³ sont définis comme indiqué dans la description). Elle concerne également leur procédé de préparation et leur utilisation en thérapeutique en tant qu'agents inhibiteurs de la biosynthèse du cholestérol, notamment de l'époxysqualène cyclase, utiles comme hypocholestérolémiants, hypolipémiants, antiathéromateux et antifongiques.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brésil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	République slovaque
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

Dérivés de 1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-5,5,8a-triméthyl-
(8aβ)-6-isoquinolineamine, leur procédé de préparation
et leur utilisation en thérapeutique.

5

La présente invention concerne des dérivés de 1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-5,5,8a-triméthyl-(8aβ)-6-isoquinolineamine, inhibiteurs de la biosynthèse du
10 cholestérol, notamment de l'époxysqualène cyclase, chez les mammifères et les champignons, leur procédé de préparation et leur utilisation en thérapeutique en tant qu'agents hypocholestérolémiants, hypolipémiants, antiathéromateux et antifongiques.

15

On connaît déjà divers composés inhibiteurs des différents enzymes intervenant dans la biosynthèse du cholestérol et notamment de la squalène époxydase et de l'époxysqualène cyclase.

20

De nombreuses études ont souligné l'importance et l'intérêt de ces produits dans la normalisation du taux de cholestérol et dans le domaine anti-fongique grâce à leur capacité à inhiber la biosynthèse d'ergostérol.

25

Par exemple, la demande de brevet EP-A-468434 décrit des éthers ou thioéthers de 4-hydroxypipéridine inhibiteurs de l'époxysqualène cyclase.

30

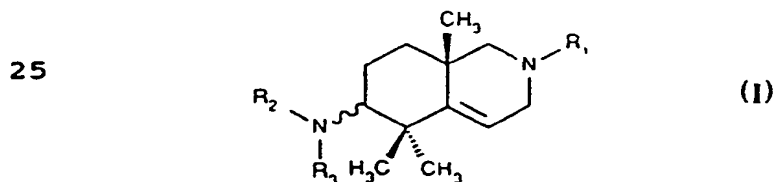
De même, les demandes de brevets EP-A-468457 et EP-A-420116 décrivent des dérivés de β-méthyl-4-pipéridineéthanol et des composés alkyl-4-pipéridinol en tant qu'inhibiteurs de la squalène époxydase et qui sont utiles en tant qu'agents antiathéromateux et
35 antifongiques.

Parmi ces composés on trouve aussi des dérivés de décalines et d'azadécalines comme ceux décrits par exemple dans la demande internationale WO-A-89/08450 et le brevet US-A-5084461 utiles en tant qu'agents
5 hypocholestérolémiants et antifongiques.

Aucun de ces documents antérieurs ne décrit ni ne suggère des dérivés de 1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-5,5,8a-triméthyl-(8aβ)-6-isoquinolineamine, utiles
10 comme inhibiteurs de la biosynthèse du cholestérol notamment de l'époxysqualène cyclase.

La présente invention propose donc des dérivés de 1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-5,5,8a-triméthyl-(8aβ)-6-
15 isoquinolineamine, inhibiteurs de la biosynthèse du cholestérol et notamment de l'époxysqualène cyclase.

La présente invention se rapporte aux composés choisis parmi l'ensemble constitué par les 1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-5,5,8a-triméthyl-(8aβ)-6-isoquinolineamine,
20 de formule :



30

dans laquelle

- R₁ représente :

- un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁-C₁₂

éventuellement substitué par :


- * un groupe cycloalkyle,
- * un groupe oxirannyle,
- * un groupe phényle substitué par un groupe alkyle en C₁-C₄,

- un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en C₃-C₁₂ comportant une ou plusieurs liaisons doubles ou triples, éventuellement substitué par un ou deux groupes phényle,

- un groupe alkyle en C₃-C₄, linéaire ou ramifié, substitué par un ou plusieurs groupes hydroxyle,

- soit R₂ et R₃, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄,

soit R₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄ et R₃ représente un groupe trifluoroacétyle ou un groupe acétyle,

- le symbole  représente une liaison α ou β en position 6, et leurs sels d'addition.

Par sels d'addition, on vise ici les sels d'addition d'acide.

Par sels d'addition d'acide, on entend les sels obtenus avec les acides organiques, comme par exemple les acides 4-méthylbenzènesulfonique, (E)-2-butènedioïque, (Z)-2-butènedioïque, éthanedioïque, méthanesulfonique ou avec les acides minéraux, comme par exemple les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, nitrique et phosphorique.

Par groupe alkyle en C₁-C₁₂ on entend ici un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, comportant de 1 à 12 atomes de carbone.

Les groupes alkyle préférés sont les groupes
5 n-propyle, méthyle, 2-méthyléthyle, 2-méthylpropyle et dodécyle.

Les groupes alkyle en C₃-C₁₂ comportant une ou plusieurs liaisons doubles ou triples préférés sont les
10 groupes 2-propèn-1-yle, 6,6-diméthyl-hept-2-èn-4-yne-1-yle, 3-méthyl-2-butèn-1-yle, 3-phényl-2-propèn-1-yle, 3,3-diphényl-2-propèn-1-yle.

Parmi les groupes alkyle en C₃-C₄, linéaires ou
15 ramifiés, comportant de 3 à 4 atomes de carbone et substitués par un ou plusieurs groupes hydroxyle le groupe 2,3-dihydroxypropyle est le groupe préféré.

Par groupe cycloalkyle, on entend ici un groupe alkyle
20 cyclique comportant de 3 à 6 atomes de carbone ; le groupe cycloalkyle préféré selon l'invention est le cyclopropane.

Selon l'invention, on préfère les composés suivants :
25

N-trifluoroacétyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-(2-propèn-1-yl)-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-isoquinolineamine.

30 N,N-diméthyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-dodécyl-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-isoquinolineamine, (E)-2-butènedioate.

N,N-diméthyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-(3-phényl-2-propèn-1-yl)-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-isoquinolineamine, 4-méthylbenzènesulfonate.
35

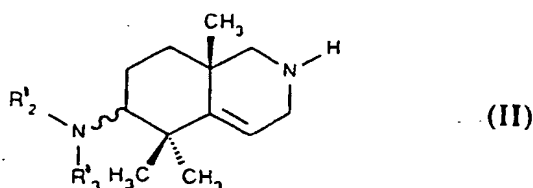
N,N-diméthyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-[2-méthyl-3-[4-(1-méthyléthyl)phényl]propyl]-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-isoquinolineamine, (E)-2-butènedioate.

5


Les composés de formule I selon l'invention peuvent être préparés suivant un procédé caractérisé en ce que :

i) on soumet à une N-alkylation un composé de formule :

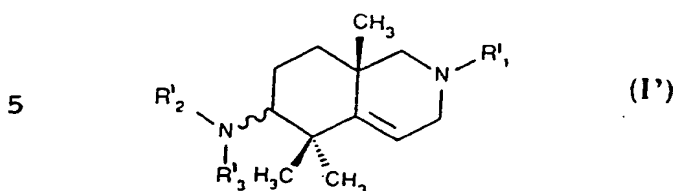
10



15

dans laquelle le symbole  représente une liaison α ou une liaison β en position 6 et, soit R'₂ et R'₃, identiques ou différents, représentent un groupe alkyle en C₁-C₄, soit R'₂ représente un atome d'hydrogène et R'₃ représente un groupe trifluoroacétyle par réaction avec un composé de formule R'₁-X dans laquelle X représente un atome d'halogène comme par exemple un atome de brome ou de chlore et R'₁ a la même définition que R₁ dans la formule I, en présence ou non d'un solvant polaire ou non polaire et aprotique, comme par exemple l'acétonitrile ou le N,N-diméthylformamide, en présence ou non d'un sel de métal alcalin, comme par exemple le carbonate de potassium, à raison de une mole de composé de formule II pour 1,1 à 1,2 moles de composé de formule R'₁-X à une température comprise entre la température ambiante et 150°C et pendant au moins une

heure pour obtenir un composé de formule :



10 dans laquelle R'_2 , R'_3 et R'_1 sont définis comme ci-dessus et le symbole \sim représente une liaison α ou une liaison β en position 6.

15 ii) si nécessaire on soumet les composés de formule I' ainsi obtenus à au moins un des traitements suivants :

a) les composés de formule I' dans laquelle R'_1 est défini comme précédemment, R'_2 représente un atome d'hydrogène, R'_3 représente un groupe trifluoroacétyle et le symbole \sim représente une liaison α ou une liaison β en position 6 sont transformés, par alkylation de l'amide en position 6, selon les méthodes connues de l'homme de l'art, notamment en présence d'une base forte, comme par exemple l'hydrure de sodium, à raison de une mole de composé de formule I' pour une mole d'hydrure, à une température comprise entre 20 et 60°C durant au moins une heure, puis réaction avec un halogénure d'alkyle en C_1-C_4 , comme par exemple l'iodure de méthyle, en présence d'un solvant approprié, comme par exemple le N,N-diméthylformamide, à raison de 1 mole de composé de formule I' pour 1,2 moles d'halogénure d'alkyle à une température proche de la température ambiante et durant quelques heures à plusieurs jours, en composés de formule I dans laquelle R_1 est défini comme précédemment, R_2 représente un groupe alkyle en C_1-C_4 , R_3 représente un

20

25

30

35

groupe trifluoroacétyle et le symbole \sim représente une liaison α ou une liaison β en position 6 ;

b) on élimine le groupe trifluoroacétyle porté par l'amine en position 6 des composés de formule I' dans laquelle R'_1 a la même définition que précédemment, R'_3 représente un groupe trifluoroacétyle et R'_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 , par hydrolyse selon les méthodes connues de l'homme de l'art, notamment en présence d'un sel de métal alcalin, comme par exemple le carbonate de potassium, dans un alcool, comme par exemple le méthanol, en présence d'eau, à raison de une mole de composé I' pour un large excès de sel de métal alcalin, à une température comprise entre la température ambiante et 200°C et durant quelques heures à plusieurs jours, pour obtenir les composés de formule I dans laquelle R_1 a la même définition que précédemment, R_3 représente un atome d'hydrogène et R_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 et le symbole \sim représente une liaison α ou une liaison β en position 6 ;

c) on acyle les composés obtenus en b) selon les méthodes connues de l'homme de l'art, notamment par réaction avec un anhydride d'acide, comme par exemple l'anhydride acétique, dans un solvant approprié, comme par exemple le tétrahydrofurane, en présence ou non de N,N-diéthyléthanamine, pour obtenir les composés de formule I dans laquelle R_3 représente un groupe acyle, R_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 , le symbole \sim représente une liaison α ou une liaison β en position 6 et R_1 a la même définition que précédemment, à l'exception des composés de formule I où R_1 représente un groupe alkyle en C_3-C_4 , linéaire ou ramifié, substitué par un ou plusieurs

groupes hydroxyle ou encore un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en C_1-C_{12} substitué par un groupe oxirannyle ;

- 5 d) les composés obtenus en b) dans lesquels R_2 et R_3 représentent tous deux un atome d'hydrogène sont transformés, par alkylation réductrice selon les méthodes connues de l'homme de l'art, notamment par réaction avec un composé approprié de formule
- 10 R_4-CHO , dans laquelle R_4 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_3 , comme par exemple le formaldéhyde, puis ajustement du pH entre 6 et 8 et réduction de l'ion iminium formé, en présence d'un agent réducteur approprié, comme par exemple le
- 15 cyanotriborohydrure de sodium, durant quelques heures à plusieurs jours, en composés de formule I dans laquelle R_2 et R_3 , identiques ou différents, représentent chacun un groupe alkyle en C_1-C_4 , R_1 a la même définition que précédemment et le symbole \sim représente soit une
- 20 liaison α soit une liaison β en position 6.

- Suivant un autre procédé selon l'invention les composés de formule I' dans laquelle R'_1 a la même signification que précédemment et R'_2 et R'_3 , identiques ou
- 25 différents, représentent chacun un groupe alkyle en C_1-C_4 , sont obtenus par une N-alkylation des composés de formule II dans laquelle R'_2 et R'_3 , identiques ou différents, représentent un groupe alkyle en C_1-C_4 et le symbole \sim une liaison α ou une liaison β en
- 30 position 6, au moyen d'une amination réductrice par réaction avec un dérivé carbonyle de formule $R''_1-CH=O$, dans laquelle R''_1 est choisi de manière à conduire au groupe R'_1 souhaité par addition d'un carbone par rapport à R''_1 après réduction de l'ion iminium formé,
- 35 selon les méthodes connues de l'homme de l'art,

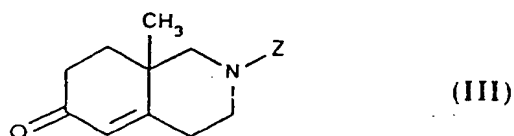
notamment en présence d'un agent réducteur approprié, comme par exemple le cyanotriborohydrure de sodium à température ambiante durant une heure à plusieurs jours, à raison de 1 mole de composé de formule II pour 1,1 à 1,2 moles de composé de formule $R''_1-CH=O$.

On peut aussi, suivant un autre procédé de synthèse selon l'invention, obtenir les composés de formule I' dans laquelle R'_1 a la même signification que précédemment, R'_2 et R'_3 , identiques ou différents, représentent chacun un groupe alkyle en C_1-C_4 et le symbole \sim représente une liaison α ou une liaison β en position 6, selon les méthodes connues de l'homme de l'art, notamment par une N-acylation des composés de formule II dans laquelle R'_2 et R'_3 , identiques ou différents, représentent un groupe alkyle en C_1-C_4 et le symbole \sim représente une liaison α ou une liaison β en position 6, avec un acide ou un dérivé d'acide approprié, comme par exemple un halogénure d'acide, suivie par une réduction en présence d'un agent réducteur, comme par exemple l'hydruure de bis (2-méthoxyéthoxy) aluminium sodium, durant au moins une heure.

Pour accéder aux composés de formule II dans laquelle, soit R'_2 et R'_3 , identiques ou différents, représentent chacun un groupe alkyle en C_1-C_4 , soit R'_2 représente un atome d'hydrogène et R'_3 représente un groupe trifluoroacétyle, et le symbole \sim représente une liaison α ou β en position 6, on préconise dans une première étape de préparer la 2-phénylméthyl-8a-méthyl-1,3,4,7,8,8a-hexahydro-6(2H)-isoquinclinone par condensation, selon les méthodes connues de l'homme de l'art, entre la 1-phénylméthyl-3-méthyl-4-pipéridone et la méthylvinylcétone, en présence d'une base forte, comme par exemple le méthanolate de sodium, puis de

transformer cette dernière par réaction avec un large excès d'un composé de formule $X-COO-R_5$ dans laquelle X représente un atome d'halogène comme par exemple un atome de chlore et R_5 représente un groupe
5 phénylméthyle ou un groupe alkyle en C_1-C_4 , selon les méthodes connues de l'homme de l'art, notamment dans un solvant chloré, comme par exemple le trichlorométhane, à une température comprise entre 25 et 200°C durant plusieurs heures pour obtenir un composé de formule :

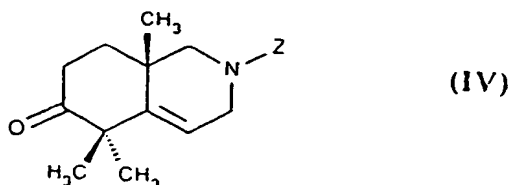
10



15

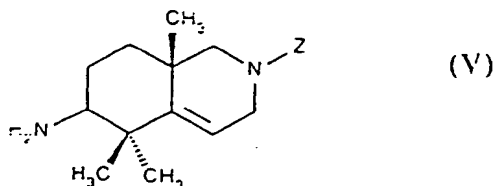
dans laquelle Z représente un groupe protecteur comme par exemple un groupe $COOR_5$ dans lequel R_5 représente
20 un groupe phénylméthyle ou un groupe alkyle en C_1-C_4 . On alkyle alors en position 5 les composés de formule III, selon les méthodes connues de l'homme de l'art, notamment par réaction avec un halogénure de méthyle, comme par exemple l'iodure de méthyle, dans un
25 alcool, comme par exemple le 1,1-diméthyléthanol, en présence du sel de potassium du 1,1-diméthyléthanol, à une température comprise entre 20 et 150°C durant plusieurs heures pour obtenir les composés de formule :

30



35

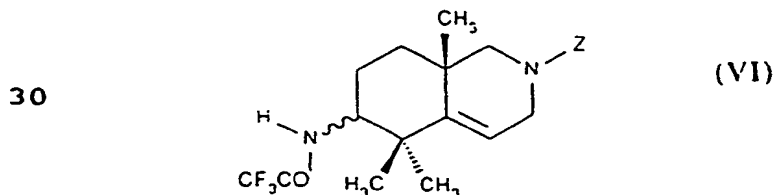
dans laquelle Z a la même définition que précédemment. On réalise ensuite une amination réductrice du carbonyl en position 6 selon les méthodes connues de l'homme de l'art, notamment par réaction avec un dérivé aminé approprié sous forme de sel ou non, comme par exemple l'acétate d'ammonium, dans un alcool, comme par exemple le méthanol, et réduction par un agent réducteur approprié, comme par exemple le cyanotriborohydrure de sodium, à température ambiante durant quelques heures à plusieurs jours pour obtenir un composé de formule :



dans laquelle Z a la même signification que précédemment.

20 On acyle ensuite les composés de formule V selon les méthodes connues de l'homme de l'art, notamment par réaction avec l'anhydride trifluoroacétique dans un solvant approprié, comme par exemple le tétrahydrofuranne, en présence ou non de N,N-

25 diméthyléthylamine pour obtenir les composés de formule :



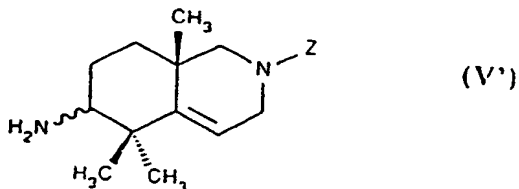
35 dans laquelle Z a la même définition que précédemment et l'on sépare les isomères 6 α et 6 β selon les méthodes

connues de l'homme de l'art, notamment par chromatographie sur colonne de silice.

On obtient alors directement les composés de formule II, dans laquelle R'_2 représente un atome d'hydrogène et R'_3 représente un groupe trifluoroacétyle, sous forme d'isomère α ou β par déprotection de l'amine cyclique de formule VI, dans laquelle Z représente un groupe COOR_5 dans lequel R_5 représente un groupe phénylméthyle, selon les méthodes connues de l'homme de l'art, notamment par hydrogénolyse sous atmosphère d'hydrogène, en présence d'un catalyseur, comme par exemple du charbon palladié, dans un alcool, comme par exemple l'éthanol.

Les composés de formule II dans laquelle R'_2 ou R'_3 , identiques ou différents, représentent un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$, sont obtenus de la façon suivante :

Dans une première étape, on hydrolyse le groupe trifluoroacétyle des isomères α ou β des composés de formule VI dans laquelle Z a la même définition que précédemment, selon les méthodes connues de l'homme de l'art, notamment par réaction avec un sel de métal alcalin, comme par exemple le carbonate de potassium, dans un alcool, en présence d'eau, pour obtenir les composés de formule :



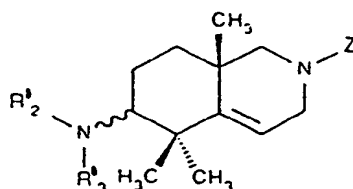
35 dans laquelle Z représente un groupe protecteur, comme

par exemple un groupe C00R_5 dans lequel R_5 représente un groupe phénylméthyle ou un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$ et le symbole \sim représente une liaison α ou une liaison β en position 6.

5

Dans une deuxième étape, on transforme les composés de formule V', au moyen d'une alkylation réductrice, selon les méthodes connues de l'homme de l'art, notamment par réaction avec un dérivé carbonyle approprié, comme par exemple le formaldéhyde, puis réduction avec un agent réducteur approprié, comme par exemple le cyanotriborohydrure de sodium, pour obtenir les composés de formule :

15



(VII)


20


dans laquelle Z est défini comme précédemment, le symbole \sim représente une liaison α ou une liaison β en position 6 et R'_2 et R'_3 , identiques ou différents, représentent chacun un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$.

25


Enfin, dans une troisième étape, on déprotège, par élimination du groupe Z, les composés de formule VII, selon les méthodes connues de l'homme de l'art, notamment par hydrogénolyse en présence d'un catalyseur, comme par exemple le charbon palladié, si Z représente un groupe C00R_5 dans lequel R_5 représente un groupe phénylméthyle ou par réaction avec un dérivé silylé, comme par exemple le chlorure de triméthylsilyle, en présence d'iodure de sodium pendant plusieurs heures à une température comprise entre 20° et 200°C si Z représente un groupe C00R_5 dans lequel R_5

représente un groupe alkyle en C₁-C₄, pour obtenir les composés de formule II recherchés.

Les composés intermédiaires de formule II dans laquelle
5 le symbole  représente une liaison α ou une liaison β en position 6 et, soit R'₂ et R'₃, identiques ou différents, représentent chacun un groupe alkyle en C₁-C₄, soit R'₂ représente un atome d'hydrogène et R'₃ représente un groupe trifluoroacétyle sont des composés
10 nouveaux et constituent un des objets de l'invention.

Les composés intermédiaires de formule VI dans laquelle
le symbole  représente une liaison α ou une liaison β en position 6 et Z représente un groupe
15 protecteur, comme par exemple un groupe COOR₅ dans lequel R₅ représente un groupe phénylméthyle ou un groupe alkyle en C₁-C₄, sont des composés nouveaux et constituent un des objets de l'invention.

20 Les composés intermédiaires de formule III, IV, V et V' dans lesquelles Z représente un groupe protecteur, comme par exemple un groupe COOR₅ dans lequel R₅ représente un groupe phénylméthyle ou un groupe alkyle en C₁-C₄, sont des composés nouveaux.

25 Les composés intermédiaires de formule VII dans laquelle le symbole  représente une liaison α ou une liaison β en position 6, Z représente un groupe protecteur, comme par exemple un groupe COOR₅ dans
30 lequel R₅ représente un groupe phénylméthyle ou un groupe alkyle en C₁-C₄, et R'₂ et R'₃, identiques ou différents, représentent chacun un groupe alkyle en C₁-C₄ sont des composés nouveaux.

L'invention sera mieux comprise à la lecture des exemples de préparation qui suivent. Ces exemples sont destinés à illustrer l'invention sans en limiter la portée. Par commodité, dans ce qui suit les

5 "Préparations" se réfèrent à l'obtention des précurseurs et intermédiaires, et les "Exemples" se réfèrent à l'obtention des produits de formule I selon l'invention.

10 PREPARATION I

2-phénylméthyl-8a-méthyl-1,3,4,7,8,8a-hexahydro-6(2H)-isoquinolinone

- 15 On ajoute 101,5 g ($5 \cdot 10^{-1}$ mole) de 1-phénylméthyl-3-méthyl-4-pipéridone à une solution de méthanolate de sodium préalablement préparée à partir de 12,7 g ($5,5 \cdot 10^{-1}$ mole) de sodium dans un litre de méthanol. On agite 45 minutes à température ambiante, refroidit
- 20 la solution à 5°C et additionne goutte à goutte en 2 heures environ 62,3 ml ($7,5 \cdot 10^{-1}$ mole) de méthylvinylcétone. On laisse le mélange revenir à 20°C et reposer toute une nuit. On ajoute 55 ml d'acide chlorhydrique
- 25 concentré et évapore à sec. On reprend le résidu avec du 1,1'-oxybis-éthane et de l'eau. La phase organique est lavée à l'eau, séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée et les solvants sont évaporés sous pression réduite.
- 30 On purifie l'huile obtenue par chromatographie sur colonne de silice en éluant au moyen du mélange dichlorométhane/2,2'-oxybis-propane 9/1 (v/v) pour récupérer 37,8 g (rendement : 30 %) du produit

recherché qui cristallise dans le n-pentane.

F = 98°C

5

PREPARATION II

Phénylméthyl ester de l'acide 2,3,4,6,7,8-hexahydro-8a-méthyl-6-oxo-2(1H)-isoquinolinecarboxylique

10

- On porte à reflux pendant une nuit un mélange de 35 g ($1,4 \cdot 10^{-1}$ mole) de 2-(phénylméthyl)-8a-méthyl-1,3,4,7,8,8a-hexahydro-6(2H)-isoquinolinone et de 99 ml ($7 \cdot 10^{-2}$ mole) du phénylméthyl ester de l'acide chloroformique en présence de 28,6 g ($2 \cdot 10^{-2}$ mole) de carbonate de potassium dans 300 ml de trichlorométhane. On refroidit le mélange, filtre, lave le filtrat avec de l'eau, sèche et évapore les solvants sous pression réduite.
- 20 On triture l'huile résiduelle récupérée dans l'éther de pétrole. On obtient 36 g (rendement : 87 %) du produit recherché.

F = 128°C

25

En procédant selon le même mode opératoire mais à partir de l'ester éthylique de l'acide chloroformique, on obtient le produit suivant :

- 30 Ester éthylique de l'acide 2,3,4,6,7,8-hexahydro-8a-méthyl-6-oxo-2(1H)-isoquinolinecarboxylique

F = 66-69°C

35

PREPARATION III

Phénylméthyl ester de l'acide 3,5,6,7,8,8a-hexahydro-5,5,8a-triméthyl-6-oxo-(8a6)-2(1H)-

5 isoquinolinecarboxylique.

On solubilise 35 g ($1,2 \cdot 10^{-1}$ mole) du phénylméthyl ester de l'acide 2,3,4,6,7,8-hexahydro-8a-méthyl-6-oxo-
10 2(1H)-isoquinolinecarboxylique dans 350 ml de 1,1-diméthyléthanol. On additionne alors en une seule fois 39,4 g ($3,5 \cdot 10^{-1}$ mole) du sel de potassium du 1,1-diméthyléthanol.

Le mélange se colore en rouge. On agite 1 heure à 50°C
15 et ajoute avec précaution, goutte à goutte, en 30 minutes 44,3 ml ($7 \cdot 10^{-1}$ mole) d'iodométhane en solution dans le 1,1-diméthyléthanol. Un précipité jaune apparaît. A la fin de l'addition, on chauffe le mélange à 50°C pendant 1 heure puis on agite une nuit à
20 température ambiante. On verse le mélange dans de l'eau et extrait à l'ester éthylique de l'acide acétique. La phase organique est lavée à l'eau, séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée et les solvants sont évaporés sous pression réduite.

25 Après purification par chromatographie sur colonne de silice en éluant au moyen du mélange méthylbenzène/ester éthylique de l'acide acétique 9/1 (v/v) on récupère 23,6 g (rendement : 62 %) du produit recherché sous forme d'huile légèrement jaune.

30

$$n_{D}^{31} = 1,5375$$

En procédant de manière analogue, à partir de l'ester éthylique de l'acide 2,3,4,6,7,8-hexahydro-8a-méthyl-6-
35 oxo-2(1H)-isoquinolinecarboxylique, on obtient le

produit suivant :

Ester éthylique de l'acide 3,5,6,7,8,8a-hexahydro-
5,5,8a-triméthyl-6-oxo-(8aB)-2(1H)-
5 isoquinolinecarboxylique.

F = 58°C

10 PREPARATION IV

Phénylméthyl ester de l'acide 3,5,6,7,8,8a-hexahydro-
5,5,8a-triméthyl-6-amino-(8aB)-2(1H)-
isoquinolinecarboxylique.

15

On mélange une solution de 65 g ($2 \cdot 10^{-1}$ mole) du
phénylméthyl ester de l'acide 3,5,6,7,8,8a-hexahydro-
5,5,8a-triméthyl-6-oxo-(8aB)-2(1H)-isoquinoline-
-carboxylique dans 700 ml de méthanol avec 153 g
20 (2 moles) d'acétate d'ammonium et on ajuste le pH de la
solution à 7,3 par addition d'acide acétique, puis on
ajoute par portions 20 g ($3 \cdot 10^{-1}$ mole) de
cyanotriborohydrure de sodium.

On agite la solution pendant 2 jours à température
25 ambiante. On évapore le méthanol, on reprend le résidu
d'évaporation avec une solution d'hydroxyde de sodium
et on extrait à l'ester éthylique de l'acide acétique.

La phase organique est lavée à l'eau, séchée avec du
sulfate de magnésium, filtrée et les solvants sont
30 évaporés sous pression réduite.

On solubilise l'huile récupérée dans de l'acide
chlorhydrique 5N et on extrait à l'aide de 1,1'-oxybis-
éthane.

La phase aqueuse est alcalinisée avec une solution
35 d'hydroxyde de sodium et on extrait avec l'ester
éthylique de l'acide acétique.

La phase organique est lavée à l'eau, séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée et les solvants sont évaporés sous pression réduite.

On obtient 52 g (rendement : 80 %) du produit recherché
5 sous forme d'huile jaune.

$$n_D^{34} = 1,5469$$

De façon analogue, à partir de l'ester éthylique de
10 l'acide 3,5,6,7,8,8a-hexahydro-5,5,8a-triméthyl-6-oxo-
(8aB)-2(1H)-isoquinolinecarboxylique, on obtient le
produit suivant :

Ester éthylique de l'acide 3,5,6,7,8,8a-hexahydro-
15 5,5,8a-triméthyl-6-amino-(8aB)-2(1H)-
isoquinolinecarboxylique, (E)-2-butènedioate.

$$F = 140-145^{\circ}\text{C}$$

20

PREPARATION V

Phénylméthyl ester de l'acide 3,5,6,7,8,8a-hexahydro-
5,5,8a-triméthyl-6-(trifluoroacétylamino)-(8aB)-2(1H)-
25 isoquinolinecarboxylique.

On solubilise 50 g ($1,5 \cdot 10^{-1}$ mole) du phénylméthyl
ester de l'acide 3,5,6,7,8,8a-hexahydro-5,5,8a-
triméthyl-6-amino-(8aB)-2(1H)-isoquinolinecarboxylique
30 dans 200 ml de tétrahydrofuranne et 25,5 ml de N,N-
diéthyléthylamine. On refroidit la solution à 0°C
environ et additionne goutte à goutte 25,8 ml
($1,8 \cdot 10^{-1}$ mole) d'anhydride trifluoroacétique en
solution dans 50 ml de tétrahydrofuranne.

On agite une nuit à température ambiante. On évapore le mélange réactionnel sous pression réduite et reprend l'huile résiduelle avec du 1,1'-oxybis-éthane.

La phase organique est lavée avec une solution d'acide
5 chlorhydrique 1N puis avec de l'eau, séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée et les solvants sont évaporés sous pression réduite. On obtient ainsi le composé recherché sous forme d'huile.

Après purification de l'huile obtenue par
10 chromatographie sur colonne de silice en éluant au moyen du mélange 2,2'-oxybis-propane/méthylcyclohexane 9/1 (v/v), on récupère 6,5 g (rendement : 12 %) du produit suivant :

15 Phénylméthyl ester de l'acide 3,5,6,7,8,8a-hexahydro-5,5,8a-triméthyl-6-(trifluoroacétylamino)-(6 α ,8a β)-2(1H)-isoquinolinecarboxylique.

$$n_D^{36} = 1,5145$$

20

et 37,1 g (rendement : 59 %) du produit suivant :

Phénylméthyl ester de l'acide 3,5,6,7,8,8a-hexahydro-5,5,8a-triméthyl-6-(trifluoroacétylamino)-(6 β ,8a β)-
25 2(1H)-isoquinolinecarboxylique.

$$F = 138^{\circ}\text{C}$$

De façon analogue à partir de l'ester éthylique de
30 l'acide 3,5,6,7,8,8a-hexahydro-5,5,8a-triméthyl-6-amino-(8a β)-2(1H)-isoquinolinecarboxylique, on obtient

après purification les 2 isomères suivants :

Ester éthylique de l'acide 3,5,6,7,8,8a-hexahydro-
5,5,8a-triméthyl-6-(trifluoroacétylamino)-(6 α ,8a β)-
5 2(1H)-isoquinolinecarboxylique.

$$n_D^{32} = 1,4845$$

Ester éthylique de l'acide 3,5,6,7,8,8a-hexahydro-
10 5,5,8a-triméthyl-6-(trifluoroacétylamino)-(6 β ,8a β)-
2(1H)-isoquinolinecarboxylique.

$$F = 70-80^{\circ}\text{C}$$

15

PREPARATION VI

N-trifluoroacétyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-5,5,8a-
triméthyl-(6 β ,8a β)-6-isoquinolineamine, 4-
20 méthylbenzènesulfonate

On hydrogène à température ambiante, sous pression
atmosphérique, 27 g ($6 \cdot 10^{-2}$ mole) de phénylméthyl ester
de l'acide 3,5,6,7,8,8a-hexahydro-5,5,8a-triméthyl-6-
25 (trifluoroacétylamino)-(6 β ,8a β)-2(1H)-isoquinoline-
-carboxylique en solution dans 150 ml d'éthanol et en
présence de 2,7 g de charbon palladié à 5 %.

Lorsque la réaction est terminée, on filtre le mélange
réactionnel, élimine le catalyseur et évapore le
30 filtrat à sec.

Après trituration du résidu récupéré dans le 2,2'-
oxybis-propane, on obtient 16,5 g (rendement : 90 %) de
produit fondant à 154°C à partir duquel on prépare dans
l'éthanol le 4-méthylbenzènesulfonate.

35

$$F > 260^{\circ}\text{C}$$

De façon analogue à partir de l'isomère (6 α ,8 α B) du phénylméthyl ester de l'acide 3,5,6,7,8,8 α -hexahydro-5,5,8 α -triméthyl-6-(trifluoroacétylamino)-2(1H)-isoquinolinecarboxylique, on prépare le produit

5 suivant :

N-trifluoroacétyl-1,2,3,5,6,7,8,8 α -octahydro-5,5,8 α -triméthyl-(6 α ,8 α B)-isoquinolineamine

10 $n_D^{31} = 1,4902$

Exemple 1

N-trifluoroacétyl-1,2,3,5,6,7,8,8 α -octahydro-2-(2-propèn-1-yl)-5,5,8 α -triméthyl-(6B,8 α B)-6-isoquinolineamine.

15

A un mélange de 2 g ($7 \cdot 10^{-3}$ mole) de N-trifluoroacétyl-1,2,3,5,6,7,8,8 α -octahydro-5,5,8 α -triméthyl-(6B,8 α B)-6-isoquinolineamine et 1,9 g de carbonate de potassium anhydre dans 60 ml d'acétonitrile on ajoute goutte à goutte une solution de 0,7 ml ($8 \cdot 10^{-3}$ mole) de 3-bromo-1,2-propène dans 2 ml d'acétonitrile.

20

Après chauffage à reflux durant une heure, on filtre le précipité, évapore le filtrat à sec et reprend l'huile résiduelle avec de l'eau. On extrait au 1,1'-oxybis-éthane. La phase organique est séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée et les solvants sont évaporés sous pression réduite.

25

L'huile ainsi récupérée est purifiée par chromatographie sur colonne de silice en éluant au moyen du mélange dichlorométhane/méthanol 98/2 (v/v). On obtient 2 g (rendement : 91 %) de produit blanc.

30

35 $F = 130^\circ\text{C}$

En procédant de façon analogue à la synthèse précédente, on prépare les composés suivants :

5 Exemple 2

N-trifluoroacétyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-propyl-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-isoquinolineamine.

10 F = 105-108°C

Exemple 3

15 N-trifluoroacétyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-(cyclopropylméthyl)-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-isoquinolineamine, (E)-2-butènedioate.

F = 193-197°C

20 Exemple 4

N-trifluoroacétyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-(6,6-diméthyl-2-heptèn-4-yn-1-yl)-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-isoquinolineamine.

25

F = 131°C

Exemple 5

30 N-trifluoroacétyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-[1-(2,3-époxypropyl)]-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-isoquinolineamine.

F = 130°C

35

Exemple 6

N-trifluoroacétyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-[1-(2,3-dihydroxypropyl)]-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-
5 isoquinolineamine, E-2-butènedioate.

F = 186°C

Exemple 7

10

N-trifluoroacétyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-(3-méthyl-2-butèn-1-yl)-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-isoquinolineamine, éthanedioate.

15 F = 230°C

Exemple 8

N-trifluoroacétyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-dodécyl-
20 5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-isoquinolineamine.

F = 80°C

Exemple 9

25

N-trifluoroacétyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-(2-propèn-1-yl)-5,5,8a-triméthyl-(6a,8aB)-6-isoquinolineamine.

30 F = 76°C

Exemple 10

N-méthyl-N-trifluoroacétyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-
2-dodécyl-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-
5 isoquinolineamine.

A une suspension de 0,43 g ($1,3 \cdot 10^{-2}$ mole) d'hydrure de sodium à 60 % dans 10 ml de N,N-diméthylformamide, on ajoute 3,5 g ($1,1 \cdot 10^{-2}$ mole) de N-trifluoroacétyl-
10 1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-dodécyl-5,5,8a-triméthyl-
(6B,8aB)-6-isoquinolineamine en solution dans 20 ml de N,N-diméthylformamide.

A la fin de l'addition on chauffe le mélange à 40°C durant une heure. On refroidit, ajoute 0,8 ml
15 d'iodométhane ($1,3 \cdot 10^{-2}$ mole) et agite durant deux jours à température ambiante. On verse le mélange réactionnel dans de l'eau et on extrait avec le 1,1'-oxybis-éthane. La phase organique est lavée à l'eau, séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée et les
20 solvants sont évaporés sous pression réduite. On obtient 1,7 g (rendement : 47 %) du produit recherché.

F = 132°C

25 En procédant de façon analogue à la synthèse précédente, on prépare le composé suivant :

Exemple 11

30 N-méthyl-N-trifluoroacétyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-
2-(2-propèn-1-yl)-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-
isoquinolineamine.

F = 80°C

35

Exemple 12

N-méthyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-dodécyl-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-isoquinolineamine, éthanedioate.

5

On porte à reflux pendant 48 heures un mélange de 2,5 g ($5 \cdot 10^{-3}$ mole) de N-trifluoroacétyl-N-méthyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-dodécyl-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-isoquinolineamine et de 14,6 g (10 $\cdot 10^{-2}$ mole) de carbonate de potassium dans 200 ml de méthanol et 50 ml d'eau.

On évapore le méthanol, reprend le résidu d'évaporation avec de l'eau et on extrait avec du trichlorométhane.

La phase organique est lavée à l'eau, séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée et on évapore les solvants sous pression réduite.

On récupère une huile que l'on purifie par chromatographie sur colonne de silice en éluant au moyen du mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque 98,5/1/0,5 (v/v/v).

On obtient 1,5 g (rendement = 79 %) d'huile à partir de laquelle on prépare l'éthanedioate recherché.

F = 134°C

25

De façon analogue à la synthèse précédente, on prépare les composés suivants :

Exemple 13

30

N-méthyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-(2-propèn-1-yl)-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-isoquinolineamine, éthanedioate.

35 F = 180°C

Exemple 14

1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-dodécyl-5,5,8a-triméthyl-
(6B,8aB)-6-isoquinolineamine, E-2-butènedioate.

5

F = 155°C

A partir du N-trifluoroacétyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-
octahydro-2-dodécyl-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-
10 isoquinolineamine.

Exemple 15

1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-(2-propèn-1-yl)-5,5,8a-
15 triméthyl-(6B,8aB)-6-isoquinolineamine,
4-méthylbenzènesulfonate.

F = 148°C

20 à partir du N-trifluoroacétyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-
octahydro-2-(2-propèn-1-yl)-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-
6-isoquinolineamine.

Exemple 16

25

N-acétyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-(2-propèn-1-yl)-
5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-isoquinolineamine,
4-méthylbenzènesulfonate.

30 A une solution de 1,5 g ($6,4 \cdot 10^{-3}$ mole) de
1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-(2-propèn-1-yl)-5,5,8a-
triméthyl-(6B,8aB)-6-isoquinolineamine dans 20 ml de
tétrahydrofuranne et de 1,1 ml de N,N-diéthyléthanamine
on ajoute goutte à goutte 0,73 ml ($7,8 \cdot 10^{-3}$ mole)
35 d'anhydride acétique dilué dans 5 ml de
tétrahydrofuranne.

On agite le mélange réactionnel pendant 4 heures puis on le verse dans de l'eau et on extrait avec du 1,1'-oxybis-éthane. La phase organique est lavée à l'eau, séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée et on évapore les solvants sous pression réduite. On purifie l'huile obtenue par chromatographie sur une colonne de silice en éluant au moyen du mélange dichlorométhane/méthanol 95/5 (v/v).

Après évaporation des solvants des fractions purifiées, on récupère 1 g d'huile à partir de laquelle on prépare le 4-méthylbenzènesulfonate dans la 2-propanone. Par recristallisation dans un mélange butanone/2-propanol 98/2 (v/v) on obtient 1 g (rendement : 35 %) du produit recherché.

15

F = 224°C

PREPARATION VII

20

Phénylméthyl ester de l'acide 3,5,6,7,8,8a-hexahydro-5,5,8a-triméthyl-6-amino-(6B,8aB)-2(1H)-isoquinolinecarboxylique.

On chauffe à reflux pendant 8 heures un mélange de 35 g (8.10^{-2} mole) de phénylméthyl ester de l'acide 3,5,6,7,8,8a-hexahydro-5,5,8a-triméthyl-6-(trifluoroacétylamino)-(6B,8aB)-2(1H)-isoquinoline-carboxylique dans 500 ml de méthanol et 100 ml d'eau avec 115 g (8.10^{-1} mole) de carbonate de potassium.

Après évaporation du mélange réactionnel, on reprend le résidu récupéré avec de l'eau et on extrait à l'ester éthylique de l'acide acétique. La phase organique est lavée à l'eau, séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée et les solvants sont évaporés sous pression

réduite. On obtient 27 g (rendement : 100 %) du produit recherché.

$$n_{D}^{24,5} = 1,5523$$

5

De la même façon à partir de l'isomère (6 α ,8 α) du phénylméthyl ester de l'acide 3,5,6,7,8,8 α -hexahydro-5,5,8 α -triméthyl-6-(trifluoroacétylamino)-2(1H)-isoquinolinecarboxylique, on obtient le produit

10 suivant :

Phénylméthyl ester de l'acide 3,5,6,7,8,8 α -hexahydro-5,5,8 α -triméthyl-6-amino-(6 α ,8 α)-2(1H)-isoquinolinecarboxylique.

15

$$n_{D}^{28} = 1,5121$$

20 PREPARATION VIII

Phénylméthyl ester de l'acide 3,5,6,7,8,8 α -hexahydro-5,5,8 α -triméthyl-6-diméthylamino-(6 β ,8 α)-2(1H)-isoquinolinecarboxylique.

25

On mélange 27 g ($8 \cdot 10^{-2}$ mole) du phénylméthyl ester de l'acide 3,5,6,7,8,8 α -hexahydro-5,5,8 α -triméthyl-6-amino-(6 β ,8 α)-2(1H)-isoquinolinecarboxylique dans 500 ml d'acétonitrile avec 74 ml de formaldéhyde en

30 solution aqueuse à 37 %. On agite 10 minutes à environ zéro degré et ajuste le pH à 7,5 par addition d'acide acétique. On ajoute alors par fractions 15,5 g ($2,5 \cdot 10^{-1}$ mole) de cyanotriborohydrure de sodium et on agite 12 heures à température ambiante.

35 Après évaporation du mélange réactionnel on reprend le résidu obtenu avec une solution d'hydroxyde de sodium

et on extrait à l'ester éthylique de l'acide acétique. La phase organique est lavée à l'eau, séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée et les solvants sont évaporés sous pression réduite.

- 5 Après purification de l'huile résiduelle récupérée par chromatographie sur colonne de silice en éluant au moyen du mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque 8,5/1/0,5 (v/v/v), on obtient 23,5 g (rendement : 80 %) d'huile que l'on utilise brute.

10

$$n_{D}^{24,5} = 1,5358$$

De façon analogue à la synthèse précédente, on prépare les composés suivants :

15

Ester éthylique de l'acide 3,5,6,7,8,8a-hexahydro-5,5,8a-triméthyl-6-diméthylamino-(6 α ,8a β)-2(1H)-isoquinolinecarboxylique.

20 $n_{D}^{29} = 1,5051$

Ester éthylique de l'acide 3,5,6,7,8,8a-hexahydro-5,5,8a-triméthyl-6-diméthylamino-(6 β ,8a β)-2(1H)-isoquinolinecarboxylique.

25

$$F = 54^{\circ}\text{C}$$

De même à partir des isomères (6 β ,8a β) (Exemple 8) et (6 α ,8a β) du 1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-dodécyl-

- 30 5,5,8a-triméthyl-6-isoquinolineamine, on prépare les composés suivants :

Exemple 17

N,N-diméthyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-dodécyl-
5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-isoquinolineamine, (E)-2-
5 butènedioate.

F = 180°C

Exemple 18

10

N,N-diméthyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-dodécyl-
5,5,8a-triméthyl-(6α,8aB)-6-isoquinolineamine,
éthanedioate.

15 F = 121-129°C

PREPARATION IX

20 N,N-diméthyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-5,5,8a-
triméthyl-(6α,8aB)-6-isoquinolineamine.

On solubilise 0,8 g ($2,7 \cdot 10^{-3}$ mole) d'ester éthylique
de l'acide 3,5,6,7,8,8a-hexahydro-5,5,8a-triméthyl-6-
25 diméthylamino-(6α,8aB)-2(1H)-isoquinolinecarboxylique
dans 15 ml d'acétonitrile et 2,6 g de iodure de sodium.
On ajoute lentement 2 ml de chlorure de triméthylsilyle
et on porte le mélange réactionnel à reflux durant une
nuit. On ajoute à nouveau 2,6 g de iodure de sodium
30 puis 2 ml de chlorure de triméthylsilyle et porte à
nouveau à reflux durant 24 heures.

Après évaporation sous pression réduite, on reprend le
résidu par une solution d'acide chlorhydrique 1N et on
extrait au 1,1'-oxybis-éthane. On alcalinise la phase
35 aqueuse avec une solution d'hydroxyde de sodium et
extrait au 1,1'-oxybis-éthane. La phase organique est

lavée à l'eau, séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée et les solvants sont évaporés sous pression réduite. On obtient 0,5 g (rendement : 77 %) du produit recherché.

5

F = 103°C

10 PREPARATION X

N,N-diméthyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-isoquinolineamine.

- 15 On hydrogène à température ambiante et sous pression atmosphérique une solution de 21,5 g ($6 \cdot 10^{-2}$ mole) de phénylméthyl ester de l'acide 3,5,6,7,8,8a-hexahydro-6-diméthylamino-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-2(1H)-
- 20 isoquinolinecarboxylique dans 250 ml d'acide acétique en présence de 3,5 g de charbon palladié à 5 %. Lorsque la réaction est terminée, on élimine le catalyseur par filtration et on évapore le filtrat à sec.

- On reprend l'huile résiduelle obtenue avec de l'eau, alcalinise avec une solution d'hydroxyde de sodium et
- 25 on extrait au 1,1'-oxybis-éthane.

La phase organique est lavée à l'eau, séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée et on évapore les solvants sous pression réduite.

- On récupère 12,6 g (rendement : 95 %) du produit
- 30 recherché.

F = 92°C

Exemple 19

N,N-diméthyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-(6,6-diméthyl-2-heptèn-4-yne-1yl)-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-
5 6-isoquinolineamine.

On ajoute goutte à goutte une solution de 3,8 g
($1,9 \cdot 10^{-2}$ mole) de 1-bromo-6,6-diméthyl-2-heptèn-4-yne
(E/Z = 3/1) dans 20 ml d'acétonitrile à un mélange de
10 3,5 g ($1,6 \cdot 10^{-2}$ mole) de N,N-diméthyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-
octahydro-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-isoquinolineamine
et de 2,6 g ($1,9 \cdot 10^{-2}$ mole) de carbonate de potassium
dans 40 ml d'acétonitrile.

A la fin de l'addition on agite le mélange réactionnel
15 durant 2 heures puis on verse ce dernier dans de l'eau
et on extrait avec l'ester éthylique de l'acide
acétique. La phase organique est lavée avec de l'eau,
séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée et les
solvants sont évaporés sous pression réduite.
20 Après purification sur une colonne de silice en éluant
au moyen de 1',1'-oxybis-éthane on récupère 2,8 g
(rendement : 52 %) du produit recherché sous forme
d'huile jaune pâle.

25 $n_D^{23} = 1,5191$

De façon analogue à la synthèse précédente, on prépare
les composés suivants :

30 **Exemple 20**

N,N-diméthyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-(2-propèn-1-
yl)-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-isoquinolineamine, (E)-
2-butènedioate.

35

F = 176°C

Exemple 21

N,N-diméthyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-propyl-
5 5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-isoquinolineamine,
éthanedioate.

F = 123-145°C

10 Exemple 17

N,N-diméthyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-dodécyl-
5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-isoquinolineamine, (E)-2-
butènedioate.

15

F = 180°C

Exemple 18

20 N,N-diméthyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-dodécyl-
5,5,8a-triméthyl-(6α,8aB)-6-isoquinolineamine,
éthanedioate.

F = 121-129°C

25

Exemple 22

N,N-diméthyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-[1-(2,3-
dihydroxypropyl)]-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-
30 isoquinolineamine.

F = 74°C

Exemple 23

N,N-diméthyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-(3-phényl-2-propèn-1-yl)-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-
5 isoquinolineamine, 4-méthylbenzènesulfonate.

A une solution de 0,4 g ($1,6 \cdot 10^{-2}$ mole) d'acide 3-phényl-2-propénoïque dans 50 ml de tétrahydrofuranne, on ajoute 2,6 g ($1,6 \cdot 10^{-2}$ mole) de 1,1'-carbonylbis-1H-
10 imidazole et on agite une demi-heure à température ambiante puis environ 1 heure à 50°C. On refroidit la solution à 0°C et additionne 3 g ($1,3 \cdot 10^{-2}$ mole) de N,N-diméthyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-isoquinolineamine, en solution
15 dans 40 ml de tétrahydrofuranne. On agite le mélange réactionnel pendant une nuit à température ambiante puis on le verse dans de l'eau et on extrait avec du 1,1'-oxybis-éthane. La phase organique est lavée à l'eau, séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée et
20 les solvants sont évaporés sous pression réduite.

On purifie le produit récupéré par chromatographie sur colonne de silice en éluant au moyen du mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque 98,5/1/0,5 (v/v/v). On recueille 2,8 g (rendement : 60 %) d'huile que l'on
25 utilise brute dans l'étape suivante.

On solubilise 1,5 g ($4,2 \cdot 10^{-3}$ mole) de l'huile précédente dans 30 ml de méthylbenzène puis on ajoute goutte à goutte 2,5 ml d'hydruure de bis (2-méthoxy-éthoxy) aluminium sodium à 70 % dans le méthylbenzène
30 et on agite ce mélange pendant 2 heures et demie à température ambiante. On refroidit à environ 0°C et ajoute une solution d'hydroxyde de sodium 5N. Après agitation durant une demi-heure on extrait au 1,1'-oxybis-éthane. La phase organique est lavée à l'eau,
35 séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée et les solvants sont évaporés sous pression réduite.

On récupère une huile à partir de laquelle on prépare le 4-méthylbenzènesulfonate dans la 2-propanone.

On obtient 1,5 g (rendement : 58 %) de produit après recristallisation dans l'acétonitrile.

5

F = 210°C

En procédant de manière analogue à la synthèse précédente, on prépare le produit suivant :

10

Exemple 24

N,N-diméthyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-(3,3-diphényl-2-propèn-1-yl)-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-isoquinolineamine, éthanedioate.

15

F = 161°C

Exemple 25

20

N,N-diméthyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-[1-[2-méthyl-3-[4-(1-méthyléthyl)phényl] propyl]]-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-isoquinolineamine, (E)-2-butènedioate.

25 A une solution de 3 g ($1,3 \cdot 10^{-2}$ mole) de N,N-diméthyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-isoquinolineamine dans 100 ml de méthanol on ajoute 2,8 g ($1,5 \cdot 10^{-2}$ mole) de 2-méthyl-3-[4-(1-méthyléthyl)phényl]propanal et 2 g de sulfate de sodium. Après addition d'acide acétique pour ajuster le pH du mélange à environ 7, on ajoute 1,3 g ($2 \cdot 10^{-2}$ mole) de cyanotriborohydrure de sodium et on agite ce mélange une nuit à température ambiante. Après filtration et évaporation des solvants on reprend le

30

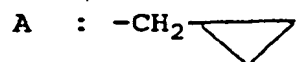
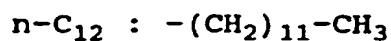
35 résidu par une solution normale d'hydroxyde de sodium. On extrait au 1,1'-oxybis-éthane. La phase organique

est lavée à l'eau, séchée, filtrée et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de silice en éluant au moyen du mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque 95,5/4/0,5 (v/v/v)). On recueille 2,2 g d'huile (rendement : 41%) à partir de laquelle on prépare le (E)-2-butènedioate recherché dans la 2-propanone.

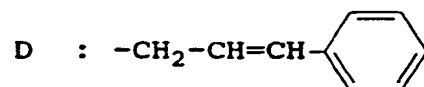
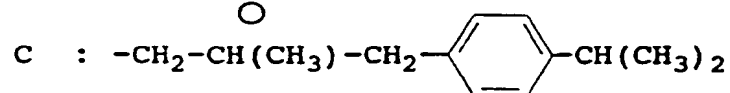
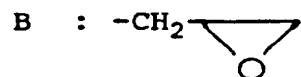
10 F = 142-150°C

On a regroupé dans le tableau I suivant un certain nombre de composés selon l'invention. Dans ce tableau les symboles utilisés ont les significations suivantes :

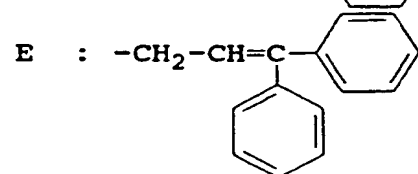
5



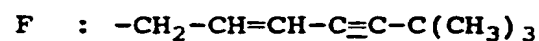
10



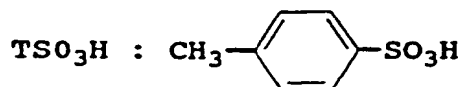
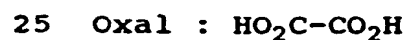
15



20



Les symboles utilisés pour les sels ont les significations suivantes :



30

Base : composé sous forme de base.

TABLEAU I

Ex	R ₁	R ₂	R ₃	Sel
1	-CH ₂ -CH=CH ₂	H	CF ₃ CO	Base
2	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	H	CF ₃ CO	Base
3	A	H	CF ₃ CO	Fum
4	F	H	CF ₃ CO	Base
5	B	H	CF ₃ CO	Base
6	-CH ₂ -CH(OH)-CH ₂ -OH	H	CF ₃ CO	Fum
7	-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	H	CF ₃ CO	Oxal
8	n-C ₁₂	H	CF ₃ CO	Base
9*	-CH ₂ -CH=CH ₂	H	CF ₃ CO	Base
10	n-C ₁₂	CH ₃	CF ₃ CO	Base
11	-CH ₂ -CH=CH ₂	CH ₃	CF ₃ CO	Base
12	n-C ₁₂	CH ₃	H	Oxal
13	-CH ₂ -CH=CH ₂	CH ₃	H	Oxal
14	n-C ₁₂	H	H	Fum
15	-CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	TSO ₃ H
16	-CH ₂ -CH=CH ₂	H	CH ₃ CO	TSO ₃ H
17	n-C ₁₂	CH ₃	CH ₃	Fum
18*	n-C ₁₂	CH ₃	CH ₃	Oxal
19	F	CH ₃	CH ₃	Base
20	-CH ₂ -CH=CH ₂	CH ₃	CH ₃	Fum
21	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	CH ₃	CH ₃	Oxal
22	-CH ₂ -CH(OH)-CH ₂ -OH	CH ₃	CH ₃	Base
23	D	CH ₃	CH ₃	TSO ₃ H
24	E	CH ₃	CH ₃	Oxal
25	C	CH ₃	CH ₃	Fum

* Composés avec une liaison 6α, tous les autres ont une liaison 6β.

Les produits selon l'invention sont des inhibiteurs de la biosynthèse du cholestérol et notamment de l'époxysqualène cyclase.

- 5 L'activité des composés selon l'invention a été évaluée par mise en évidence d'un effet inhibiteur sur l'époxysqualène cyclase des microsomes hépatiques de rats mâles Wistar.
- 10 La méthode consiste à mesurer le lanostérol formé à partir du R,S-2,3-oxydosqualène par l'enzyme microsomiale. La préparation de l'enzyme se fait selon la méthode décrite par Ness G.C (Ness G.C. et al. Biochem. J (1986) 233,167-172).

15

Méthode de mesure de l'activité époxysqualène cyclase :

- Les microsomes hépatiques de rat sont utilisés comme source d'enzyme. La méthode consiste à mesurer le
- 20 lanostérol formé à partir du R,S-2,3-oxydosqualène. Le R,S-2,3-oxydosqualène, les produits à tester et le Tween^R80 sous forme de solutions organiques (2-propanone ou sulfinylbis-méthane) (25 µl) sont mis dans les tubes d'essai puis 400 µl de tampon phosphate de
- 25 potassium (0,1 M, pH = 7,4) sont ajoutés. La réaction est initiée par addition de 100 µl de microsomes. Pour un volume réactionnel final de 525 µl, le mélange contient 150 µM de R,S-2,3-oxydosqualène, 0,1 % de Tween^R80 (pour solubiliser le R,S-2,3-oxydosqualène) et
- 30 250 µg de protéines microsomiales. La durée de réaction est de 60 minutes à 37°C. La réaction est stoppée par addition de 300 µl de potasse méthanolique (7 %) et de 20 µg de stigmastérol comme standard interne. Après saponification à 80°C pendant 30 minutes et agitation à
- 35 l'agitateur rotatif, les stérols sont extraits au moyen de 2 ml d'hexane.

Le lanostérol formé est séparé du R,S-2,3-oxydosqualène, du cholestérol membranaire et du stigmastérol par chromatographie en phase gazeuse après transformation en éthers triméthylsilylés. La dérivatisation des stérols s'effectue à 60°C pendant 30 minutes après addition de 25 µl de pyridine et 75 µl de l'ester triméthylsilique de l'acide 2,2,2-trifluoro-N-triméthylsilyl-éthanimidique contenant 1 % d'éthers triméthylchlorosilanes.

Après évaporation, les éthers triméthylsilylés sont remis en solution dans 100 µl d'hexane. Une partie aliquote de cette solution (2 µl) est chromatographiée en phase gazeuse sur colonne capillaire OV1 (0,32 mm, 25 m) dans les conditions suivantes : température de l'injecteur = 270°C, température du four = 260°C, température du détecteur = 300°C, le gaz vecteur étant l'azote à une pression de $7 \cdot 10^4$ Pa.

La puissance des molécules testées est exprimée en pourcentage d'inhibition de la quantité de lanostérol formé pour une concentration de $25 \cdot 10^{-6}$ mole par litre du produit testé. Les résultats obtenus avec un certain nombre de composés selon l'invention sont regroupés dans le tableau II.

TABLEAU II

Ex	Pourcentage d'inhibition pour 25.10^{-6} mole de produit testé
6	62
12	65
13	63
14	29
17	100
18	66
20	89
21	100
22	64
23	98
24	92
25	98

L'activité des composés selon l'invention a été aussi évaluée par la mise en évidence de leur capacité à inhiber la biosynthèse du cholestérol in vivo et notamment l'inhibition de l'époxysqualène cyclase
5 hépatique chez la souris OF1 suivant le protocole opératoire décrit ci-après :

L'influence des molécules sur la cholestérogénèse hépatique in vivo est testée chez la souris OF1 mâle.
10 Les animaux sont conditionnés en cycle inversé deux semaines avant l'administration du produit.

Le jour de l'expérience, les animaux (3 à 6 souris/groupe) reçoivent à T=0 une administration par
15 voie orale (gavage) du produit testé en suspension dans le véhicule (gomme arabique à 3 % dans l'eau).

A T=1h, le précurseur radioactif (RS) $2\text{-}^{14}\text{C}$ mévalonolactone) en solution aqueuse à 0,9 % de NaCl est injecté par voie intra-péritonéale [2,5 ou 5
20 $\mu\text{Ci/souris}$ (soit $9,25 \times 10^4 \text{ Bq}$ ou respectivement $1,85 \times 10^5 \text{ Bq}$)].

A T=2h, les animaux sont euthanasiés par dislocation cervicale ; les foies sont prélevés, rincés, pesés et congelés dans l'azote liquide avant stockage à -20°C .
25

Durant la période de conditionnement ainsi que le jour de l'expérience, les animaux ont libre accès à la nourriture et à l'eau de boisson.

L'administration du produit testé et l'injection du
30 précurseur radioactif ont lieu en milieu de la période d'obscurité.

Après décongélation, le foie total (ou une partie du foie) est homogénéisé dans l'eau à $0\text{-}4^\circ\text{C}$. Une partie
35 aliquote de l'homogénat est alors saponifiée dans la potasse alcoolique durant 90 minutes à 80°C . Les

lipides non saponifiables sont ensuite extraits par l'éther de pétrole. Le solvant est évaporé à sec sous flux d'azote et le résidu sec est redissous dans un mélange chloroforme/méthanol (2/1). Les produits
5 contenus dans l'extrait sont alors séparés par chromatographie sur couche mince de silice après migration dans le système hexane/ester éthylique de l'acide acétique (80/20).

- 10 Le dépôt d'un mélange standard contenant : cholestérol, lanostérol, mono-époxyqualène, di-époxyqualène et squalène froids plus du ^{14}C -cholestérol, permet de déterminer le R_f des composés qui servent de référence pour l'analyse du profil radioactif des lipides non
15 saponifiables.

La répartition de la radioactivité est analysée par un Analyseur Linéaire Automatique. Le pourcentage relatif de la radioactivité du pic des C^{27} -stéroïls du groupe
20 témoin (véhicule) représente le 100 % d'incorporation. Le calcul d'influence est basé sur le rapport du pourcentage de radioactivité du pic de C^{27} -stéroïls du groupe traité sur celui du groupe témoin.

25 Cette méthode a permis de mettre en évidence une inhibition de la biosynthèse du cholestérol in vivo avec certaines molécules par la mesure de la baisse d'incorporation de radioactivité dans le pic des C^{27} -stéroïls associée à une augmentation de radioactivité
30 dans les pics correspondants aux époxyqualènes, ainsi que la présence de mono-époxyqualène identifié par chromatographie gazeuse couplée avec un spectromètre de masse (GC/MS).

35 Les résultats obtenus avec un certain nombre de composés selon l'invention sont regroupés dans le

tableau III et montrent que certaines molécules de cette série chimique sont des inhibiteurs potentiels de l'époxysqualène cyclase hépatique de la souris OF1 in vivo.

5

Les produits selon l'invention sont utiles en thérapeutique dans le traitement et la prévention de l'hypercholestérolémie, notamment des phénomènes de lésions artérielles qui y sont associés tel
10 l'athérosclérose, et des mycoses et autres affections parasitaires provoquées par un champignon comme par exemple Actinomyces mentagrophytes, Candida tropicalis, Candida albicans, Candida glabrata ou Aspergillus fumigatus.

15

Selon l'invention on préconise une composition thérapeutique caractérisée en ce qu'elle renferme au moins un composé de formule I ou l'un de ses sels d'addition d'acide non-toxiques en quantité
20 thérapeutiquement efficace, en association avec un excipient physiologiquement acceptable.

On préconise également l'utilisation des composés de formule I ou l'un de leurs sels d'addition d'acide
25 non-toxiques, en tant qu'agents inhibiteurs de l'époxysqualène cyclase, pour l'obtention d'un médicament préventif ou curatif hypocholestérolémiant, hypolipémiant, antiathéromateux et/ou antifongique.

30 Les produits de formule I selon l'invention et leurs sels d'addition sont en particulier utiles dans le

traitement des D.I.C. (coagulations intravasculaires disséminées) induites notamment par les moisissures telles que *Candida albicans* et *Candida glabrata*.

- 5 Le meilleur mode de mise en oeuvre de l'invention consiste à utiliser les produits des exemples 1, 17, 23 et 25 en tant que médicaments notamment hypocholestérolémiants et/ou antifongiques.

TABLEAU III

Influence des composés de formule I ou de leurs sels sur la biosynthèse du cholestérol hépatique chez la souris OF1 mâle.

Ex	Dose en mg base/kg	Influence en pourcentage*
1	50	- 37
1	100	- 82/- 70
5	50	- 32
6	100	- 74/- 78
16	50	- 14
17	50	- 81/- 66
20	50	- 21

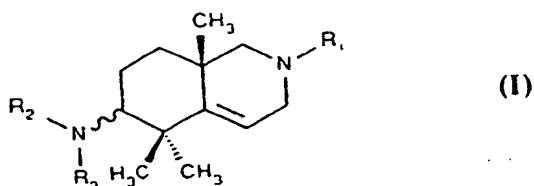
* influence sur l'incorporation de radioactivité dans les C₂₇-stérols.

REVENDICATIONS

1. Composé 1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-5,5,8a-triméthyl-
5 (8aB)-6-isoquinolineamine, caractérisé en ce qu'il est
choisi parmi l'ensemble constitué par :

(i) les composés de formule :

10



15

dans laquelle :

- R₁ représente :

20 - un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁-C₁₂
éventuellement substitué par

* un groupe cycloalkyle en C₃-C₆,

* un groupe oxirannyle,

* un groupe phényle substitué par un groupe
25 alkyle en C₁-C₄,

30


- un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en C₃-C₁₂
comportant une ou plusieurs liaisons doubles ou
triples, éventuellement substitué par un ou deux
groupes phényle,

35


- un groupe alkyle en C₃-C₄, linéaire ou ramifié,
substitué par un ou plusieurs groupes hydroxyle,


35 - soit R₂ et R₃, identiques ou différents, représentent
chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en

C₁-C₄, soit R₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄ et R₃ représente un groupe trifluoroacétyle ou un groupe acétyle,

- 5 - le symbole  représente une liaison α ou une liaison β en position 6, et

(ii) leurs sels d'addition d'acide.

- 10 2. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce que le symbole  représente une liaison α en position 6.

- 15 3. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce que le symbole  représente une liaison β en position 6.

4. N-trifluoroacétyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-(2-propèn-1-yl)-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-
20 isoquinolineamine.

5. N,N-diméthyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-dodécyl-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-isoquinolineamine, (E)-2-butènedioate.
25

6. N,N-diméthyl-1,2,3,4,5,6,7,8,8a-octahydro-2-(3-phényl-2-propèn-1-yl)-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-isoquinolineamine, 4-méthylbenzènesulfonate.

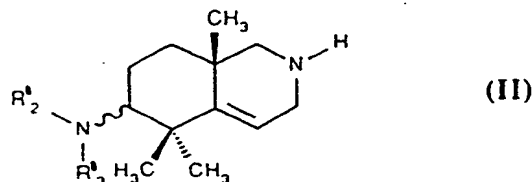
- 30 7. N,N-diméthyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-[1-[2-méthyl-3-[4-(1-méthyléthyl)phényl]propyl]]-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-isoquinolineamine, (E)-2-butènedioate.

8. Procédé de préparation d'un composé de formule I
35 selon la revendication 1 ou de l'un de ses sels d'addition d'acide, ledit procédé étant caractérisé en

ce qu'il comprend les étapes selon lesquelles :


i) on soumet à une N-alkylation un composé de formule :

5

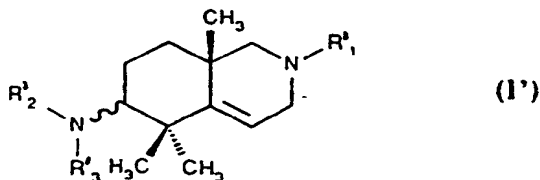


10


dans laquelle :

le symbole  représente une liaison α ou une liaison β en position 6 et, soit R'_2 et R'_3 , identiques ou différents, représentent chacun un groupe alkyle en C_1-C_4 , soit R'_2 représente un atome d'hydrogène et R'_3 représente un groupe trifluoroacétyle, par réaction avec un composé de formule R'_1-X dans laquelle X représente un atome d'halogène et R'_1 a la même définition que R_1 dans la formule I, à raison de 1 mole de composé de formule II pour 1,1 à 1,2 moles de composés de formule R'_1-X à une température comprise entre la température ambiante et 150°C et pendant au moins une heure pour obtenir un composé de formule :

25



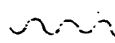
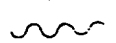
30



dans laquelle R'_1 , R'_2 et R'_3 sont définis comme ci-dessus et le symbole  représente une liaison α ou une liaison β en position 6 :

35

ii) si nécessaire, on soumet les composés de formule I'

ainsi obtenus à au moins un des traitements suivants :

a) les composés de formule I' dans laquelle R'₁ est défini comme précédemment, le symbole  représente une liaison α ou une liaison β en position 6, R'₂ représente un atome d'hydrogène et R'₃ représente un groupe trifluoroacétyle sont transformés, par alkylation de l'amide en position 6 par réaction avec un halogénure d'alkyle en C₁-C₄, en présence d'une base forte, à raison de une mole de composé de formule I' pour 1,2 moles d'halogénure d'alkyle à la température ambiante, en composés de formule I dans laquelle R₁ est défini comme précédemment, le symbole  représente une liaison α ou une liaison β en position 6, R₂ représente un groupe alkyle en C₁-C₄ et R₃ représente un groupe trifluoroacétyle ;

b) on élimine le groupe trifluoroacétyle porté par l'amine en position 6 des composés de formule I' dans laquelle R'₁ a la même définition que précédemment, le symbole  représente une liaison α ou une liaison β en position 6 et R'₃ représente un groupe trifluoroacétyle et R'₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄, par hydrolyse par un sel de métal alcalin dans un alcool pour obtenir un composé de formule I dans laquelle R₁ a la même définition que précédemment, le symbole  représente une liaison α ou une liaison β en position 6, R₃ représente un atome d'hydrogène et R₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄ ;

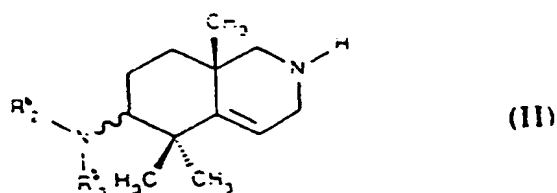
c) on acyle les composés obtenus en b) par réaction avec un anhydride d'acide pour obtenir les composés de formule I dans laquelle R₁ a la même définition que précédemment, à l'exception des composés de formule I où R₁ représente un groupe alkyle en C₃-C₄, linéaire ou

ramifié, substitué par un ou plusieurs groupes hydroxyles ou encore un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en C_1-C_{12} substitué par un groupe oxirannyle, R_3 représente un groupe acyle, R_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 et le symbole \sim représente une liaison α ou une liaison β en position 6 ;

d) les composés obtenus en b) dans lesquels R_2 et R_3 représentent tous deux un atome d'hydrogène sont transformés par alkylation réductrice au moyen d'un dérivé carbonyle approprié puis réduction de l'ion iminium formé par un agent réducteur, en composés de formule I dans laquelle R_2 et R_3 , identiques ou différents, représentent chacun un groupe alkyle en C_1-C_4 , R_1 a la même définition que précédemment et le symbole \sim représente soit une liaison α soit une liaison β en position 6.

9. Composé intermédiaire, utile dans la synthèse des composés de formule I selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il s'agit d'un produit de formule :

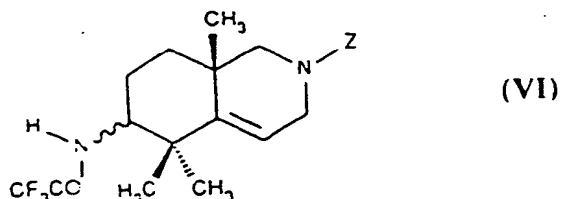
25




30

dans laquelle le symbole \sim représente une liaison α ou une liaison β en position 6 et, soit R'_2 représente un atome d'hydrogène et R'_3 représente un groupe trifluoroacétyle, soit R'_2 et R'_3 , identiques ou différents, représentent chacun un groupe alkyle en C_1-C_4 .

10. Composé intermédiaire, utile dans la synthèse de composé de formule II selon la revendication 9, caractérisé en ce qu'il s'agit d'un produit de formule :



dans laquelle le symbole  représente une liaison α ou une liaison β en position 6 et 2 et Z représente un groupe protecteur.

11. Composition thérapeutique caractérisée en ce qu'elle renferme au moins un composé de formule I ou l'un de ses sels d'addition d'acide non-toxiques en quantité thérapeutiquement efficace, en association avec un excipient physiologiquement acceptable.

12. Utilisation d'un composé de formule I ou de l'un de ses sels d'addition d'acide non-toxiques selon la revendication 1, en tant qu'agent inhibiteur de la biosynthèse du cholestérol pour l'obtention d'un médicament préventif ou curatif de l'hypercholestérolémie, l'athérosclérose et des mycoses.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/FR 93/01022

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 5 C07D217/04 C07D405/06 C07D217/02 A61K31/47

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 5 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO,A,89 08450 (SOMATOGENETICS INTERNATIONAL INC.) 21 September 1989 cited in the application see claims	1,12
A	US,A,5 084 461 (MARION W.WANNAMAKER ET AL) 28 January 1992 cited in the application see claims	1,12



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 January 1994

Date of mailing of the international search report

20. 01. 94

Name and mailing address of the ISA

 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

HENRY, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 93/01022

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO-A-8908450	21-09-89	US-A-	4863932	05-09-89
		AU-B-	624609	18-06-92
		AU-A-	3367989	05-10-89
		EP-A-	0404834	02-01-91
		JP-T-	3504719	17-10-91
<hr/>				
US-A-5084461	28-01-92	AU-B-	641089	09-09-93
		AU-A-	1309092	01-10-92
		EP-A-	0506072	30-09-92
		JP-A-	5140112	08-06-93
<hr/>				

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 93/01022

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 5 C07D217/04 C07D405/06 C07D217/02 A61K31/47

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 5 C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO,A,89 08450 (SOMATOGENETICS INTERNATIONAL INC.) 21 Septembre 1989 cité dans la demande voir revendications ---	1,12
A	US,A,5 084 461 (MARION W.WANNAMAKER ET AL) 28 Janvier 1992 cité dans la demande voir revendications -----	1,12



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *A* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

13 Janvier 1994

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

20.01.94

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tél. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

HENRY, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs au nombre de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR 93/01022

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
WO-A-8908450	21-09-89	US-A-	4863932	05-09-89
		AU-B-	624609	18-06-92
		AU-A-	3367989	05-10-89
		EP-A-	0404834	02-01-91
		JP-T-	3504719	17-10-91

US-A-5084461	28-01-92	AU-B-	641089	09-09-93
		AU-A-	1309092	01-10-92
		EP-A-	0506072	30-09-92
		JP-A-	5140112	08-06-93

Formulaire PCT/ISA/210 (annexe familles de brevets) (juillet 1992)